

後発医薬品の同等性試験のガイドライン

2) 生物学的同等の許容域

生物学的同等の許容域は、AUC 及び C_{max} が対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき 0.80~1.25 である。AUC 及び C_{max} が正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき -0.20~+0.20 である。作用が強くない薬物では、C_{max} についてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもある。t_{max} を同等性評価パラメータとする場合には、予め適切な生物学的同等の許容域を設定する。

3) 統計学的解析

原則として、t_{max} を除くパラメータでは対数正規分布することが多いので、対数変換をして解析する。90%信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準 5% の 2 つの片側検定（two one-sided tests）で評価してもよい。合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい。

4) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が、log(0.80)~log(1.25) の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。

出典: <https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf>

PK/PD理論

PK(Pharmacokinetics): 薬物動態

薬がどれだけ体内に存在しているか

PD(Pharmacodynamics): 薬力学

薬がどれだけその部位で作用しているか

AUC: (area under curve): 濃度曲線下の面積

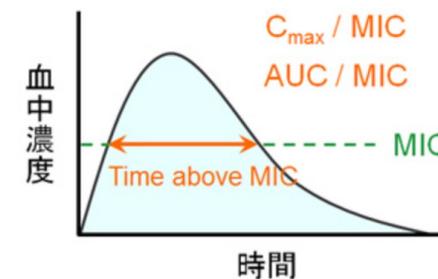
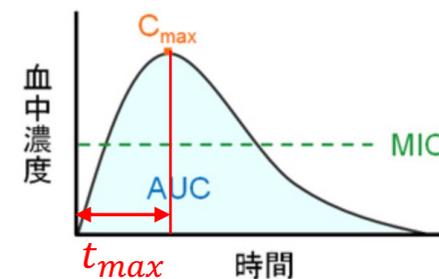
MIC: 最小発育阻止濃度

細菌の増殖を抑制するために必要な最小の薬物濃度

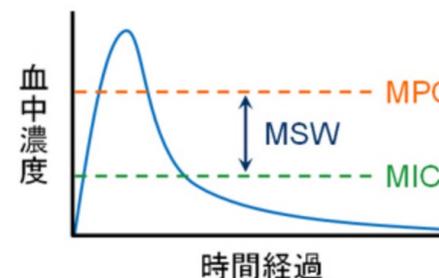
MPC: 耐性菌出現阻止濃度

MSW: 耐性菌選択濃度域

- ・ C_{max} (最高血中濃度) に対する MIC の割合: C_{max}/MIC
- ・ AUC に対する MIC の割合: AUC/MIC
- ・ MIC より高い血中濃度で推移した時間: Time above MIC



○ 濃度依存性の抗菌薬



血中濃度が高いほど薬の作用も強くなる
↓
投与回数を少なくさせ、一回の投与量を最大化する

出典: <https://kusuri-jouhou.com/pharmacokinetics/pkpd.html>

[対数正規分布の場合]

2) 生物学的同等の許容域

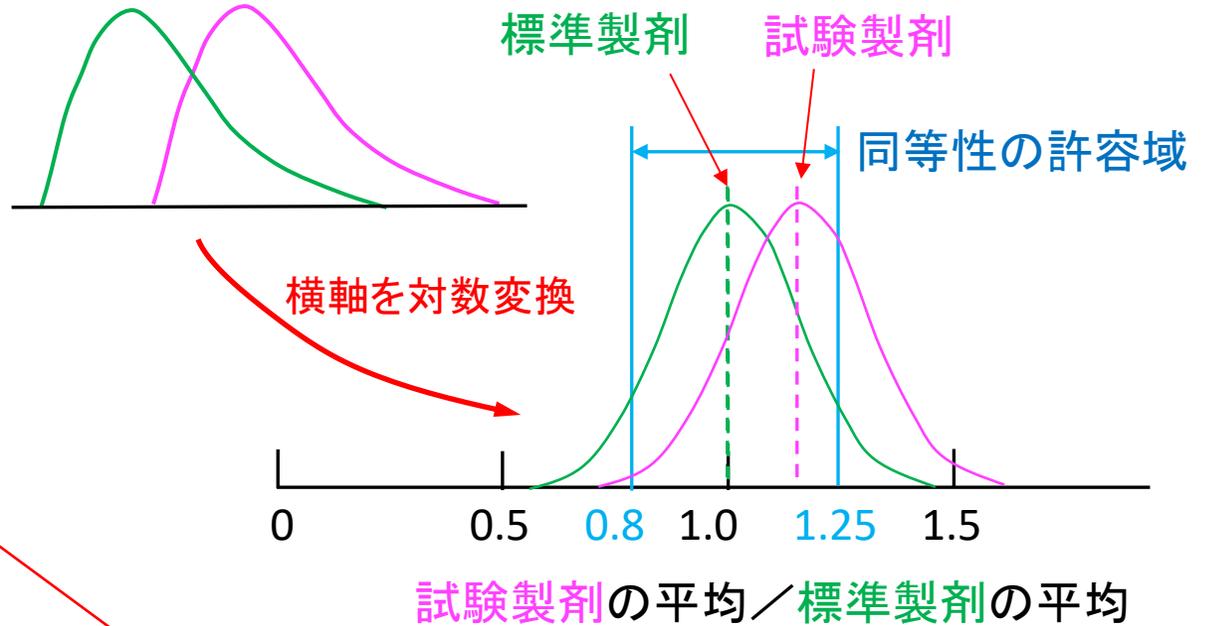
生物学的同等の許容域は、AUC 及び C_{max} が対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき **0.80~1.25** である。AUC 及び C_{max} が正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき **-0.20~+0.20** である。作用が強くない薬物では、 C_{max} についてはこれよりも広い範囲を生物学的同等の許容域とすることもある。 t_{max} を同等性評価パラメータとする場合には、予め適切な生物学的同等の許容域を設定する。

3) 統計学的解析

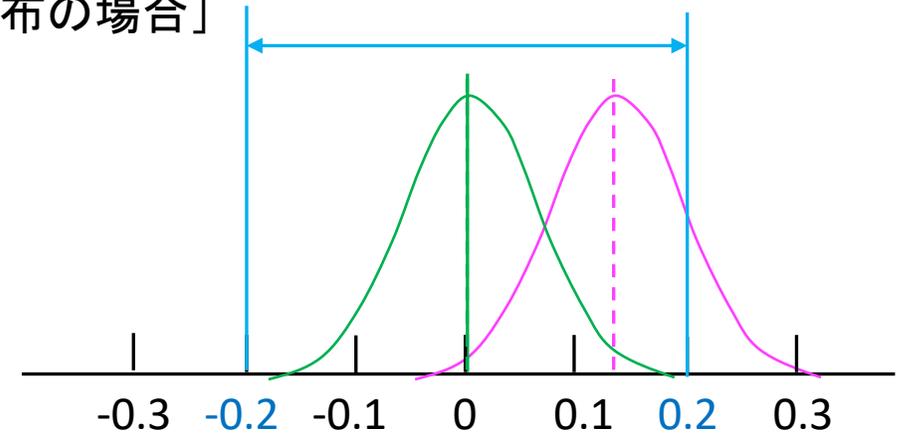
原則として、 t_{max} を除くパラメータでは対数正規分布することが多いので、対数変換をして解析する。90%信頼区間（非対称、最短区間）で生物学的同等性を評価する。これの代わりに、有意水準5%の2つの片側検定（two one-sided tests）で評価してもよい。合理的な理由があれば他の適当なものを用いてもよい。

4) 同等性の判定

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。



[正規分布の場合]



有意水準5%の片側検定

帰無仮説

平均値の差 \geq 許容上限値

棄却域

有意水準5%の片側検定

帰無仮説

平均値の差 \leq 許容下限値

棄却域

(試験製剤の平均 - 標準製剤の平均) / 標準製剤の平均